

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)PTO
10/087756
03/04/02

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/52, A61K 31/47, C07D 471/04 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/06368 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Februar 1999 (11.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04542 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. Juli 1998 (21.07.98) (30) Prioritätsdaten: 197 33 439.3 2. August 1997 (02.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VILSMAIER, Elmar [DE/DE]; Am Kumb 23, D-67731 Otterbach (DE). GOERZ, Torsten [DE/DE]; Tirolfstrasse 27, D-67657 Kaiserslautern (DE). MILCH, Gunther [DE/DE]; Wilhelm-Raabe-Strasse 26, D-67663 Kaiserslautern (DE). PETERSEN, Uwe [DE/DE]; Auf dem Forst 4, D-51375 Leverkusen (DE). DALHOFF, Axel [DE/DE]; Obere Bergerheide 40, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMUCK, Gabriele [DE/DE]; Am Ringofen 17, D-42327 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: SPECIAL 3-AZABICYCLO[3.1.0]HEXANES, METHOD FOR PRODUCING AND MODIFYING THE SAME, AND THEIR USE			
(54) Bezeichnung: SPEZIELLE 3-AZABICYCLO[3.1.0]HEXANE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND MODIFIZIERUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG			
(57) Abstract <p>The invention relates to novel 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes with a doubly protected amino group in position 6, and to a method for producing the same from chloramines or bicyclic N,O acetals or bicyclic nitriles. The two protective groups on the amino group in 6 and the group on N(3) can be specifically removed. The novel 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes with a doubly protected amino group in position 6 are suitable for manufacturing pharmaceutical products, e.g. gyrase inhibitors, which can be modified by subsequently splitting off the protective groups.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Neue 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane mit einer zweifachgeschützten Aminogruppe in 6-Position und Verfahren zu deren Herstellung aus Chlorenaminen bzw. bicyclischen N,O-Acetalen oder bicyclischen Nitrilen. Die beiden Schutzgruppen an der 6-Aminogruppe sowie die Gruppe an N(3) können gezielt entfernt werden. Die neuen 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane mit einer zweifachgeschützten Aminogruppe in 6-Position sind geeignet, um daraus Pharmazeutika, z.B. Gyrasehemmer, herzustellen, die durch anschließende Schutzgruppenabspaltung modifiziert werden können.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CZ	Tschechische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
DE	Deutschland	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
DK	Dänemark	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
EE	Estland	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
		LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
		LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
		LR	Liberia	SG	Singapur		

Spezielle 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane, Verfahren zu deren Herstellung und Modifizierung sowie deren Verwendung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft zunächst 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane mit einer zwei Schutzgruppen tragenden Aminofunktion in 6-Position. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ausgehend von Chlorenaminen bzw. bicyclischen Nitrilen sowie die Modifizierung durch übliche Schutzgruppenabspaltung. Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung die
10 Verwendung der neuen Aminoazabicyclohexane zur Herstellung von Chinolon- und Naphthyridincarbonsäure-Derivaten wie 7-(6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und deren Salzen und gegebenenfalls einer nachfolgenden Modifizierung durch Schutzgruppenabspaltung.

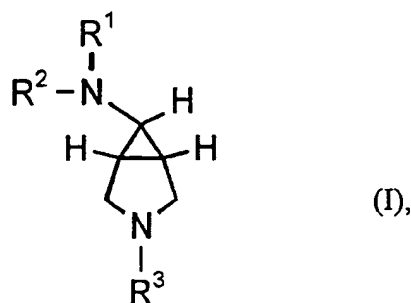
15 Es ist bekannt, daß 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan als Diaminkomponente zur Herstellung von Gyrasehemmern verwendet wird (s. WO 91/02526, US-A 5 164 402, EP-A 413 455, Synlett 1996, 1097. US-A 5 298 629, WO 93/18001 und Synlett 1996, 1100). Dabei wird bevorzugt das leichter zugängliche 6-exo-Amin eingesetzt.

20 Bei den bisherigen Synthesen des 6-exo- bzw. 6-endo-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexans wird die 6-Aminogruppe stets nach dem Cyclopropanierungsschritt durch Umwandlung einer funktionellen Gruppe erzeugt. Dabei werden jeweils Verbindungen mit monogeschützter 6-Aminogruppen verwendet.

25 In der nachfolgend vorgestellten Erfindung ist die Aminogruppe im Cyclopropanierungsschritt bereits im Molekül vorhanden. Die Aminogruppe ist jedoch zunächst durch zwei Schutzgruppen wie z. B. Benzyl- oder Allylreste geschützt, die später oder nach Einbau der neuen Aminoazabicyclohexane in Chinolon- oder Naphthyridin-carbonsäure-Derivate abgespalten werden können. Damit erweist sich dieser Weg,
30 trotz einer in der Literatur geäußerten gegensätzlichen Meinung (s. Synlett 1996, 1100) - als praktikabler Zugang auch zu 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivaten

mit einer freien Aminogruppe in 6-Position. Als Edukte in den neuen Verfahren werden Chlorenamine oder auch daraus herstellbare bicyclische Nitrile gewählt. Chlorenamine liefern ausschließlich die 6-endo-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, aus den bicyclischen Nitrilen sind sowohl 6-endo- als auch 6-exo- Amino-3-azabi-
 5 cyclo[3.1.0]hexane zugänglich.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane der Formel



10

in der

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_3 - C_4 -Alkenyl oder $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl
 15 und

15

R^3 für Wasserstoff, C_3 - C_4 -Alkenyl, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 =$ C_1 - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl stehen.

20

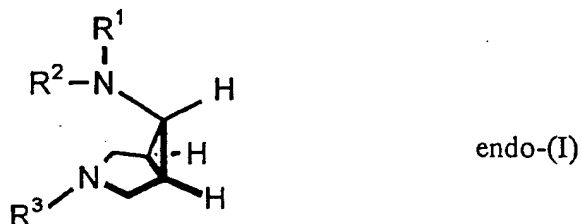
R' steht vorzugsweise für Wasserstoff.

Bei gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl kann es sich beispielsweise um unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiertes
 25 C_6 - C_{10} -Aryl handeln. Als Substituenten kommen beispielsweise C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy in Frage.

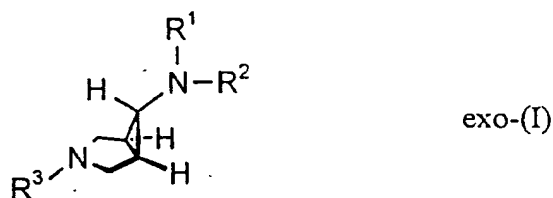
25

In bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind R^1 und R^2 gleich und stehen für Allyl oder Benzyl und R^3 steht für Wasserstoff, Allyl, Benzyl, COOCH_3 oder $\text{COOCH}=\text{CH}_2$.

- 5 Von den angesprochenen Verbindungen der Formel (I) gibt es zwei Stereoisomere der Formeln



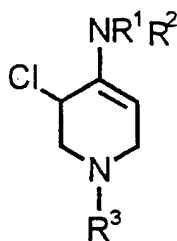
und



- 10 die im Falle einer notwendigen genaueren Bezeichnung im folgenden als endo-(I) bzw. exo-(I) gekennzeichnet werden. R^1 , R^2 und R^3 in den Formeln endo-(I) und exo-(I) entsprechen den bei Formel (I) angegebenen Resten.

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel endo-(I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Chlorenamin der Formel

- 4 -



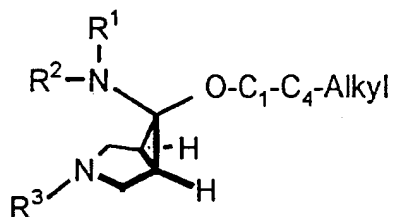
(II),

5 in der

R¹ und R² gleich sind und für C₃-C₄-Alkenyl oder Ar-CH(R')- mit R' = Wasserstoff
oder C₁-C₄-Alkyl und Ar = gegebenenfalls substituiertem C₆-C₁₀-Aryl stehen und

10 R³ den gleichen Bedeutungsumfang wie R¹ und R² hat, jedoch von R¹ und R²
verschieden sein kann,

mit einem C₁-C₄-Alkylalkoholat umgesetzt, so ein N,O-Acetal der Formel (III) erhält



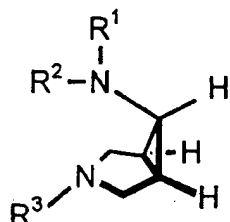
(III),

15 in der

R¹, R² und R³ die bei Formel (II) angegebene Bedeutung haben,

dieses mit einem Hydridübertragungsmittel behandelt und so ein Amin der Formel

20



endo-(I),

erhält, in der

R^1 , R^2 und R^3 die oben bei Formel (II) angegebene Bedeutung haben.

- 5 Dieses Verfahren der vorliegenden Erfindung zeichnet sich durch eine sehr hohe Stereoselektivität aus. Die Cyclopropanbildung aus den Chlorenaminen der Formel (II) und die nachfolgende Substitution in den N,O-Acetalen der Formel (III), die eine tertiäre acetalische Amineinheit aufweisen, führen stets zu endo-Aminderivaten der Formel endo-(I).

10

Chlorenamine der Formel (II) sind auf bekannte Weise oder analog dazu zugänglich, beispielsweise durch Umsetzung von 1-[C₃-C₄-Alkenyl- oder Ar-CH(R')- mit R' = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und Ar = gegebenenfalls substituiertem C₆-C₁₀-Aryl]-4-di-
[C₃-C₄-alkenyl- oder Ar-CH(R')- mit R' = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und Ar =
15 gegebenenfalls substituiertem C₆-C₁₀-Aryl]-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin mit N-Chlorsuccinimid (siehe Tetrahedron 51, 3507 (1995)).

20

Hierbei können als substituiertes 4-Aminotetrahydropyridin vorzugsweise 1-Benzyl-4-dibenzylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin und 1-Benzyl-4-diallylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin eingesetzt werden. Das bei der Chlorierung anfallende Reaktionsgemisch kann auch als solches, d.h. ohne Isolierung des Chlorenamins der Formel (II), weiterverwendet werden.

25

Der Einsatz der C₁-C₄-Alkylalkoholate erfolgt i.a. zusammen mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise in alkoholischer Lösung, beispielsweise gelöst in dem Alkohol, der dem jeweiligen Alkoholatrest entspricht. Bevorzugt ist das System Natrium-

methanolat/Methanol, das man sehr einfach aus elementarem Natrium und überschüssigem Methanol herstellen kann. Vorzugsweise wird ein zwei- bis vierfacher molarer Überschuß von Alkoholat bezüglich des Chlorenamins verwendet. Die Reaktion verläuft mit ausreichender Geschwindigkeit häufig bereits bei Raumtemperatur.
5 Sie kann durch Erwärmen auf z.B. 50 bis 60°C beschleunigt werden.

Nach Beendigung der Umsetzung mit dem C₁-C₄-Alkylalkoholat kann man das erhaltene N,O-Acetal der Formel (III) isolieren und reinigen, indem man beispielsweise zunächst das Lösungsmittel abzieht, den verbleibenden Rückstand mit
10 einem Lösungsmittel, z.B. einem Kohlenwasserstoff, extrahiert und aus dem Extrakt das N,O-Acetal der Formel (III) gewinnt, z.B. durch Kristallisation oder Destillation im Vakuum.

Insbesondere wenn man bei der Umsetzung eines Chlorenamins der Formel (II) mit
15 einem C₁-C₄-Alkylalkoholat das Chlorenamin der Formel (II) als Pulver zu einer Lösung eines C₁-C₄-Alkylalkoholats in einem C₁-C₄-Alkylalkohol hinzufügt, erhält man ausschließlich das 6-endo-Amin-Isomere des N,O-Acetals [wie in Formel (III) dargestellt].

20 Als Hydridübertragungsmittel für den Austausch der C₁-C₄-Alkoxygruppe im N,O-Acetal der Formel (III) gegen Wasserstoff kommen z.B. Hydride in Frage wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind beispielsweise Ether, bevorzugt ist Tetrahydrofuran. N,O-Acetale der Formel (III) und Hydridübertragungsmittel können z.B. im molaren
25 Verhältnis von 1:1,2 bis 1:4 eingesetzt werden. Die Reaktion wird bevorzugt in einem Temperaturbereich von z.B. 50 bis 70°C durchgeführt. Sie ist dann i.a. innerhalb von 3 bis 5 Stunden beendet.

Die Austauschreaktion mit dem Hydridübertragungsmittel kann man z.B. so durchführen, daß man das Hydridübertragungsmittel suspendiert in einem geeigneten
30 Suspensionsmittel vorlegt, eine Lösung des N,O-Acetals der Formel (III) zutropft, nach Beendigung der Reaktion das Suspensions- und Lösungsmittel abzieht, den

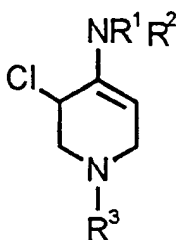
Rückstand hydrolysiert, die festen Bestandteile des dann vorliegenden Gemisches abtrennt, die verbleibende wäßrige Phase extrahiert und aus dem Extrakt das hergestellte Amin der Formel endo-(I) isoliert.

- 5 Als Lösungsmittel für das N,O-Acetal der Formel (III) setzt man bevorzugt das Suspendiermittel für das Hydridübertragungsmittel ein. Für die alkalische Hydrolyse kommt z.B. eine wäßrige Alkalihydroxidlösung in Frage, wobei man das Reaktionsgemisch vorher gegebenenfalls in wäßrige Mineralsäure eingießen kann. Die Extraktion der wäßrigen Phase kann man z.B. mit Ethern wie Diethylether durch-
- 10 führen.

Geeignete Methoden zur Isolierung des Amins der Formel endo-(I) sind beispielsweise eine Kristallisation aus einem unpolaren Lösungsmittel wie Pentan oder eine Destillation bei vermindertem Druck.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel endo-(I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Chlorenamin der Formel



(II),

20 in der

R¹ und R² gleich sind und für Ar-CH(R')- mit R' = Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und Ar = gegebenenfalls substituiertem C₆-C₁₀-Aryl stehen und

- 25 R³ den gleichen Bedeutungsumfang wie R¹ und R² hat, jedoch von R¹ und R² verschieden sein kann,

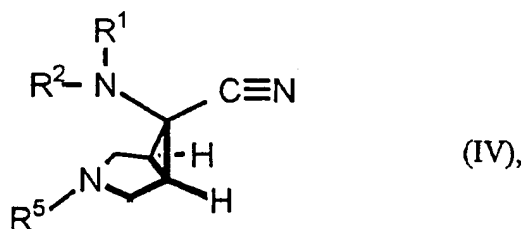
direkt mit einem Hydridübertragungsmittel umgesetzt, das entstandene Primärprodukt einer sauren Hydrolyse unterwirft und das Amin der Formel endo-(I) durch Lauge freisetzt. Dieses Verfahren verläuft ebenfalls mit hoher Stereoselektivität unter Bildung der endo-Aminisomeren der Formel endo-(I):

5

Diese Umsetzung kann man z.B. in Acetonitril oder einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (z.B. 9:1 bis 2,5:1) unter Erwärmen auf z.B. 40 bis 70°C durchführen. Als Hydridübertragungsmittel sind z.B. gegenüber Wasser und Acetonitril beständige komplexe Hydride geeignet. Natriumbortetrahydrid wird bevorzugt. Chlorenamin und Hydridübertragungsmittel können z.B. im molaren Verhältnis von 1:5 bis 1:10 eingesetzt werden. Das dabei primär entstandene Amin-Addukt wird durch Hydrolyse mit Säure, bevorzugt Salzsäure, gespalten. Das Amin der Formel endo-(I) wird durch anschließendes Versetzen mit Lauge, z.B. durch Versetzen mit wäßriger Lauge wie verdünnter Kalilauge, freigesetzt.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Aminen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein bicyclisches Nitril der Formel



20

in der

R^1 und R^2 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und

R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl steht,

5 mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak, gegebenenfalls im Gemisch mit einem Mono- oder Dialkylamin, umgesetzt. Die Alkylgruppen dieser Amine enthalten vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome. Bevorzugt wird Ethylamin eingesetzt. Nach diesem Verfahren lassen sich stereoselektiv 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivate der Formel endo-(I) und exo-(I) herstellen,

10

bei der

R^1 und R^2 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und

15 R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl steht.

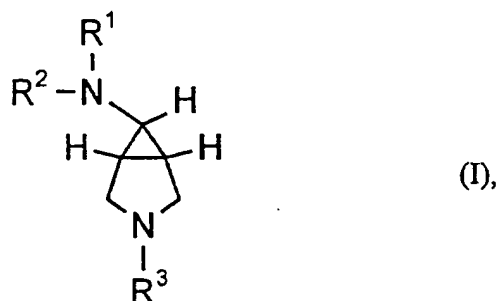
20 Bicyclische Nitrile der Formel (IV) sind z.B. entsprechend Tetrahedron 51, 3507 (1995) aus Chlorenaminen oder analog der dort beschriebenen Arbeitsweise zugänglich. Erfindungsgemäß kann die Nitrilgruppe im Nitril der Formel (IV) mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak oder in einem Gemisch aus Ammoniak und einem Mono- oder Dialkylamin, bevorzugt Ethylamin, durch Wasserstoff ersetzt werden.

25

Für die Reaktion können das Nitril und das Alkalimetall im molaren Verhältnis von z.B. 1:3 bis 1:8 umgesetzt werden. Bevorzugt ist ein Verhältnis von 1:5 bis 1:7. Pro mmol Nitril der Formel (IV) können z. B. 15 bis 100 ml, bevorzugt 15 bis 25 ml, Ammoniak bzw. Alkylamin-Ammoniak-Gemisch verwendet werden. Die angewandte
30 Temperatur spielt für den stereochemischen Verlauf der Reaktion eine wesentliche Rolle. Die Durchführung der Umsetzung bei -70°C bis -40°C bewirkt eine Substitution unter vollständiger oder fast vollständiger Retention der Konfiguration

am C(6) unter Bildung des 6-endo-Aminisomeren der Formel endo-(I). Wird dagegen die analoge Umsetzung von einem Nitril der Formel (IV) mit $R^1 = R^2$ Benzyl und $R^3 =$ Wasserstoff in einem Gemisch aus Ethylamin und Ammoniak bei $\pm 0^\circ\text{C}$ unter Verwendung von Natrium oder bevorzugt Lithium als Alkalimetall durchgeführt, so erhält man ein Stereoisomerengemisch aus Aminen der Formel exo-(I) und endo-(I) mit $R^1 = R^2 =$ Benzyl und $R^3 =$ Wasserstoff. Das angesprochene 6-exo-Aminisomere der Formel exo-(I) liegt im allgemeinen in einem Anteil von $(80 \pm 10) \%$ vor, es kann durch Kristallisation oder andere Trennmethoden als reine Verbindung erhalten werden. Es entspricht einem 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan mit einer zwei Schutzgruppen tragenden Amingruppe in 6-exo-Position; es handelt sich dabei um ein Derivat des Diamin-Bausteins in dem eingangs beschriebenen Gyrasehemmer.

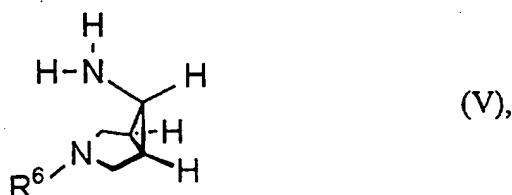
Weiter umschließt die vorliegende Erfindung die Modifizierung der über Chlor- enamine der Formel (II) oder aus Nitrilen der Formel (IV) gewonnenen Bicyclen der Formel



wobei R^1 , R^2 und R^3 die bei den Formeln (II) und (IV) angegebene Bedeutung haben können, durch übliche Schutzgruppenabspaltungen.

Für die Schutzgruppenabspaltungsreaktion aus einem Amin der Formel (I) kommen beispielsweise eine hydrierende Behandlung, eine Umsetzung mit Chlorameisensäure- C_2 - C_4 -alkenylester und anschließender saurer Verseifung, eine Umsetzung mit Chlorameisensäure- C_1 - C_4 -alkylester zu einem Urethan und dessen Spaltung mit Halogen-trialkylsilan oder eine Deallylierung mit Tetrakis(triaryl)phosphinpalladium und einer CH -Säure wie $\text{N,N}'$ -Dialkylbarbitursäure in Frage.

Die hydrierende Behandlung kann man z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators durchführen. Geeignete Katalysatoren sind beispielsweise elementares Palladium, insbesondere elementares Palladium auf einem Träger wie Kohle, Aluminiumoxid, Siliziumdioxid oder Silikaten. Die hydrierende Behandlung kann gegebenenfalls in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Hierfür sind beispielsweise Alkohole wie Methanol geeignet, denen man gegebenenfalls tertiäre Amine wie Triethylamin zufügen kann. Die sonstigen Reaktionsbedingungen für diese hydrierende Behandlung (z. B. Druck, Temperatur etc.) und für die Aufarbeitung des dabei anfallenden Reaktionsgemisches können so gewählt werden, wie sie für derartige Reaktionen aus dem Stand der Technik bekannt sind. Nach diesen Methoden können z.B. im Amin der Formel endo-(I) mit $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ alle Benzylgruppen durch Wasserstoff reduktiv entfernt werden. Dabei entsteht ein Amin der Formel



15

in der

R^6 für Wasserstoff steht.

20

Eine selektive Entfernung der N(3)-CH(R')-Ar-Gruppe in einem Amin der Formel (I) kann z.B. durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-C₂-C₄-alkenylester und anschließender saurer Verseifung des entstehenden Urethans erfolgen. Besonders geeignet hierfür sind eine Benzylgruppe an N(3) im Amin und Chlorameisensäurevinylester. Diese Umsetzung zum Urethan wird bevorzugt in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele sind Dichlormethan, Chloroform und Acetonitril. Chloroform ist bevorzugt. Chlorameisensäurevinylester und Amin können z.B. im molaren Verhältnis von (1,1 bis 1,2) : 1 eingesetzt werden. Reaktionstemperaturen im

25

Bereich 40 bis 60°C und Reaktionszeiten von 1 bis 3 Stunden führen i.a. zu guten Resultaten. Die Abtrennung des Coprodukts Benzylchlorid und die Reinigung des Urethans können durch Destillation im Vakuum erfolgen. Unter den beschriebenen Bedingungen wird Dibenzylaminhydrochlorid als Nebenprodukt gebildet. Die Abspaltung der Vinyloxycarbonylgruppe in dem Urethan z. B. mit konzentrierter Salzsäure in Chloroform, und eine Aufarbeitung mit Lauge ergeben das partiell entschützte Amin der Formel (I). Nach diesen Methoden kann z.B. in einem Amin der Formel endo-(I), bei dem $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ ist, der Benzylrest R^3 selektiv durch Wasserstoff ersetzt werden.

Eine selektive Entfernung der N(3)-CH(R')-Ar-Gruppe in einem Amin der Formel (I) kann auch durch Umsetzung mit Chlorameisensäure- C_1 - C_4 -alkylester und anschließender Reaktion mit einem Halogentrialkylsilan erfolgen. Besonders geeignet hierfür sind eine Benzylgruppe an N(3) im Amin und Chlorameisensäuremethylester sowie die Spaltung des entstandenen Urethans mit Trimethylsilyliodid. Die Umsetzung zum Urethan wird bevorzugt in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele sind Dichlormethan und Chloroform im Gemisch mit Pyridin. Chloroform/Pyridin im Verhältnis (4 bis 6) : 1 ist bevorzugt. Chlorameisensäuremethylester und Amin kann man z.B. im molaren Verhältnis von (1.5 bis 2) : 1 umsetzen. Reaktionstemperaturen im Bereich 40 bis 60°C und Reaktionszeiten von 3 bis 6 Stunden führen i.a. zu guten Resultaten. Die Abtrennung des Coprodukts Benzylchlorid und die Reinigung des Urethans können durch Destillation im Vakuum erfolgen. Unter den beschriebenen Bedingungen wird Dibenzylaminhydrochlorid als Nebenprodukt gebildet. Die Abspaltung der Methoxycarbonylgruppe in dem Urethan mit Halogentrialkylsilan, insbesondere Trimethylsilyliodid, erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Chloroform bei 40 bis 70°C, bevorzugt bei 50 bis 65°C. Halogentrialkylsilan kann z.B. in 4- bis 6-fachem molarem Überschuß eingesetzt werden. I.a. ist die Reaktion nach 5 bis 8 Stunden beendet. Anschließend ist es zweckmäßig sauer zu hydrolysieren. Dabei werden mit methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung gute Resultate erzielt. Durch Aufarbeitung mit Lauge wird dann das Amin der Formel (I) freigesetzt. Nach diesen Methoden kann z. B. in einem Amin der Formel endo-(I), bei dem $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ ist, der Benzylrest R^3 selektiv durch Wasserstoff ersetzt werden.

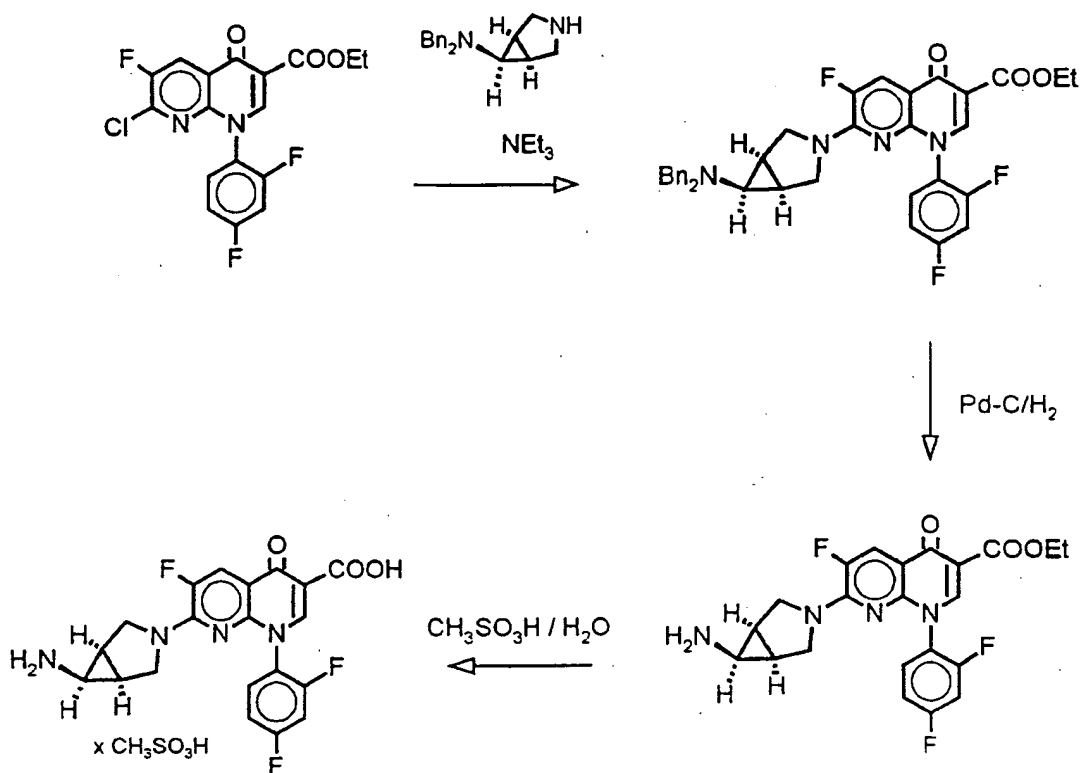
Alternativ kann z.B. auch das entstandene Urethan der Formel endo-(I) mit $R^1 = R^2 =$ Benzyl und $R^3 = \text{COOCH}_3$ zum Amin der Formel (V) mit $R^6 = \text{COOCH}_3$ debenzyliert werden.

- 5 Für die Deallylierung wird z.B. die Verbindung der Formel (I) mit R^1 und $R^2 = \text{C}_3$ -
 C_4 -Alkenyl mit N,N'-Dimethylbarbitursäure oder einer ähnlichen Verbindung und
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium oder einem analogen Derivat, bevorzugt in
einem molaren Verhältnis von 1 : (3 bis 4) : (0,01 bis 0,05) umgesetzt. Man kann
diese molaren Verhältnisse auch anders wählen. Als Lösungsmittel hierfür sind z.B.
10 chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid geeignet. So kann z.B. die
Diallylverbindung der Formel endo-(I) mit $R^1 = R^2 = \text{Allyl}$ und $R^3 = \text{Benzyl}$ in
Gegenwart von z.B. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium mit N,N'-Dimethyl-
barbitursäure zur Monobenzylverbindung der Formel (V) mit $R^6 = \text{Benzyl}$, deallyliert
werden. Die Reaktion wird bevorzugt in Dichlormethan bei z.B. 30 bis 40°C
15 durchgeführt. Vorzugsweise werden das Edukt, N,N'-Dimethylbarbitursäure und
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium eingesetzt, und zwar im Verhältnis von 1 : (3,0
bis 3,5) : (0,01 bis 0,03).

Bei allen Reaktionen, die unter Entfernung von Benzyl- oder Allylschutzgruppen
20 verlaufen, wird die Konfiguration am C(6) des 3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexan-Systems
nicht verändert.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der neuen Verbindungen der
Formel (I) zur Herstellung von Chinolon- und Naphthyridincarbonsäure-Derivaten mit
25 gegebenenfalls anschließender Modifizierung des 6-Aminorestes durch Schutzgrup-
penabspaltung. So sind z.B. insbesondere 7-(6-endo-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-
yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure
und deren Salze zugänglich. Man kann dabei beispielsweise gemäß dem folgenden
Formelschema vorgehen.

- 14 -



Bn = Benzyl

Et = Ethyl

Die 7-(6-endo-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und ihre Salze zeichnen sich gegenüber den entsprechenden 6-exo-Amin-Isomeren durch eine deutlich geringere Neurotoxizität aus. Nach dem analogen Formelschema können auch aus dem neuen 6-exo-Aminisomeren der Formel exo-(I) mit $R^1 = R^2 = \text{Benzyl}$ und $R^3 = \text{H}$ die 7-(6-exo-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und ihre Salze hergestellt werden.

Beispiele

Beispiel 1

- 5 Eine Lösung von 4,14 g N-Chlorsuccinimid in 200 ml Dichlormethan wurde bei -78°C innerhalb von 2 Stunden zu einer Lösung von 11,42 g 1-Benzyl-4-dibenzylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin in 50 ml Dichlormethan getropft. Anschließend wurde 1 Stunde bei -78°C nachgerührt. Dann wurde das Rühren unter langsamer Erwärmung auf -30°C für 2 Stunden fortgesetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im
- 10 Hochvakuum wurde der Rückstand fünfmal mit je 150 ml Pentan extrahiert. Aus der Pentanlösung fiel das Chlorenamin der Formel (II) mit $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ bei tiefer Temperatur als farbloses Pulver aus. Man erhielt 10,9 g, was einer Ausbeute von 87 % der Theorie entspricht. Der Schmelzpunkt betrug 57°C.
- 15 ¹H-NMR-Spektrum: 2,67 ppm (H_{B1}, 1H), 2,95 ppm (H_{B2}, 1H), 3,08 ppm (H_{A1}, 1H), 3,39 ppm (H_{A2}, 1H), 4,68 ppm (H_{X1}, H_{X2}, 2H) (2 ABX-Systeme), 3,52 ppm (H_{B3}, 1H), 3,82 ppm (H_{A3}, 1H) (AB-System), 4,10 ppm (H_{B4}, 2H), 4,43 ppm (H_{A4}, 2H) (AB-System), 7,15-7,45 ppm (m, 15H).
- 20 ¹³C-NMR-Spektrum: 141,1 (s), 138,7 (s), 137,6 (s), 128,9 (d), 128,3 (d), 128,2 (d), 127,3 (d), 127,0 (d), 126,8 (d), 101,1 (d), 61,5 (t), 57,4 (t), 54,3 (d), 52,49 (t), 52,46 (t).

Beispiel 2

- 25 4,5 ml Titan-tetrachlorid vermischt mit 15 ml Toluol wurden bei 0°C zu einer Lösung von 41,84 ml Diallylamin und 15 ml N-Benzylpiperidon in 200 ml Toluol gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C und 20 Stunden bei 20°C gerührt. Anschließend wurde der feste Rückstand abgesaugt. Aus dem Filtrat erhielt man nach
- 30 dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation des Rückstandes im Kugelrohr bei 130-150°C/1,3·10⁻³ mbar das entsprechende Enamin als leicht gelbes Öl (13,03 g) in 96 %iger Reinheit. Zu der Lösung des so isolierten Öls in 20 ml Di-

chlormethan wurde bei -78°C unter Rühren innerhalb von 2 Stunden eine Lösung von 6,22 g N-Chlorosuccinimid in 160 ml Dichloromethan zugetropft. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei -78°C und dann unter Erwärmung auf -50°C 4 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand siebenmal mit je 50 ml Pentan extrahiert. Aus der gekühlten Pentanlösung erhielt man 12,92 g Chlorenamin der Formel (II) mit $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Allyl}$ und $\text{R}^3 = \text{Benzyl}$ mit einem Schmelzpunkt von 34°C . Das entspricht einer Ausbeute von 50 % der Theorie, bezogen auf eingesetztes N-Benzylpiperidon.

^1H -NMR-Spektrum: 2,64 ppm (H_{B1} , 1H), 2,94 ppm (H_{B2} , 1H), 3,07 ppm (H_{A1} , 1H), 3,44 ppm (H_{A2} , 1H), 4,55 ppm (H_{X1} , 1H), 4,62 (H_{X2} , 1H) (2 ABX-Systeme), 3,52 ppm (H_{B3} , 1H), 3,79 ppm (H_{A3} , 1H) (AB-System), 3,58 ppm (H_{Y} , 2H), 3,78 ppm (H_{X3} , 2H), 5,10 ppm (H_{M} , 1H), 5,13 ppm (H_{N} , 1H), 5,78 ppm (H_{A4} , 1H) (AMNXY-System), 7,22-7,43 ppm (m, 5H).

^{13}C -NMR-Spektrum: 140,5 (s), 137,5 (s), 134,7 (d), 128,6 (d), 127,9 (d), 126,8 (d), 116,1 (t), 99,3 (d), 61,3 (t), 57,2 (t), 54,0 (d), 52,4 (t), 51,0 (t).

Beispiel 3

4,00 g des nach Beispiel 2 erhaltenen Chlorenamins wurden zu einer Lösung von Natriummethanolat in Methanol gegeben, die aus 0,91 g Natrium und 80 ml Methanol hergestellt worden war. Das Gemisch wurde 3 Tage bei 20°C gerührt, anschließend das Methanol im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Pentan extrahiert und der Extrakt im Kugelrohr bei $130^{\circ}\text{C}/1,3 \cdot 10^{-3}$ mbar destilliert. Es wurden 3,35 g des N,O Acetals der Formel (III) mit $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Allyl}$, $\text{R}^3 = \text{Benzyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl} = \text{Methyl}$ als farbloses Öl erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 85 % der Theorie.

^1H -NMR-Spektrum: 2,01 (H_{X1} , $\text{H}_{\text{X}'1}$, 2H), 2,32 (H_{A1} , $\text{H}_{\text{A}'1}$, 2H), 3,07 (H_{B1} , $\text{H}_{\text{B}'1}$, 2H) (AA'BB'XX'-System), 3,29 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,50 (H_{X2} , 4H), 5,14 (H_{M} , 1H), 5,16 (H_{N} , 1H), 5,89 (H_{A2} , 1H) (AMNX₂-system), 7,22-7,31 (m, 5H).

¹³C-NMR-Spektrum: 139,1 (s), 136,1 (d), 128,3 (d), 126,4 (d), 116,5 (t), 87,2 (s), 58,9 (t), 54,5 (q), 53,28 (t), 53,18 (t), 33,7 (d).

Beispiel 4

5

a) Eine Lösung von 1,77 g N-Chlorsuccinimid in 80 ml Dichlormethan wurde bei -78°C innerhalb von 2 Stunden zu einer Lösung von 4,88 g 1-Benzyl-4-dibenzylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin in 20 ml Dichlormethan getropft. Das Gemisch wurde unter langsamer Erwärmung auf -50°C für weitere 4 Stunden weitergerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zum Rückstand wurde eine aus 1,22 g Natrium und 100 ml Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung gegeben. Nach 20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Aus dem Rückstand wurden durch Extraktion mit viermal je 40 ml Pentan 4,17 g N,O-Acetals der Formel (III) mit $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ und $C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl} = \text{Methyl}$ erhalten, das bei Aufbewahren in der Kühltruhe kristallisierte. Das Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 69°C und war in einer Ausbeute von 79 % der Theorie erhalten worden.

10

15

20

b) 3,83 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Chlorenamins wurden analog Beispiel 3 umgesetzt und dabei 3,59 g des gleichen N,O-Acetals wie in Beispiel 4a erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 95 % der Theorie.

25

¹H-NMR-Spektrum: 1,90 ppm ($H_x, H_{x'}$, 2H), 2,37 ppm ($H_{A1}, H_{A'1}$, 2H), 2,71 ppm ($H_{B1}, H_{B'1}$, 2H) (AA'BB'XX'-System), 3,33 ppm (s, 3H), 3,59 ppm (s, 2H), 3,93 ppm (H_{B2} , 2H), 4,12 ppm (H_{A2} , 2H) (AB-System), 7,19-7,29 ppm, 7,39-7,41 ppm (m, 15H).

30

¹³C-NMR-Spektrum: 139,1 (s), 138,5 (s), 129,1(d), 128,4 (d), 127,7 (d), 127,4 (d), 126,4 (d), 126,3 (d), 85,0 (s), 59,4 (t), 55,3 (t), 55,0 (q), 52,9 (t), 32,7 (d).

Beispiel 5

- a) Eine Lösung von 2,1 g des gemäß Beispiel 4 erhaltenen N,O-Acetals in 25 ml Tetrahydrofuran wurde langsam zu einer Suspension von 0,25 g Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 60°C gerührt. Dann entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und hydrolysierte den Rückstand vorsichtig unter Eiskühlung durch Zugabe von 30 ml 2-molarer wäßriger Kaliumhydroxidlösung. Nach dem Abzentrifugieren der festen Bestandteile wurde die wäßrige Phase viermal mit je 20 ml Ether und der Rückstand einmal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Aus den vereinigten Extrakten wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Kristallisieren aus Pentan 1,65 g eines Amins der Formel endo-(I) mit $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Benzyl}$ mit einem Schmelzpunkt von 75°C erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 85 % der Theorie.
- $^1\text{H-NMR-Spektrum}$: 1,73 ppm ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}, 2\text{H}$), 2,01 ppm ($\text{H}_Y, 1\text{H}$), 2,42 ppm ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}, 2\text{H}$), 2,95 ppm ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}, 2\text{H}$) (AA'BB'XX'Y-System), 3,59 ppm (s, 4H), 3,68 ppm (s, 2H), 7,19-7,37 ppm (m, 15H).
- $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$: 139,6 (s), 137,5 (s), 129,6 (d), 128,8 (d), 128,1 (d), 127,9 (d), 126,8 (d), 126,7 (d), 59,4 (t), 56,1 (t), 51,8 (t), 47,5 (d), 25,8 (d).
- b) Auf analoge Weise wurden aus 5,0 g N,O-Acetals, das gemäß Beispiel 3 erhalten worden war, und 2,54 g Lithiumaluminiumhydrid in 90 ml Tetrahydrofuran 3,01 g eines Amins der Formel endo-(I) mit $R^1 = R^2 = \text{Allyl}$ und $R^3 = \text{Benzyl}$ als farbloses Öl mit einem Siedepunkt von 115°C/1,3·10⁻³ mbar erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 67 % der Theorie.
- $^1\text{H-NMR-Spektrum}$: 1,72 ppm ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}, 2\text{H}$), 2,11 ppm ($\text{H}_Y, 1\text{H}$), 2,35 ppm ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}, 2\text{H}$), 3,10 ppm ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}, 2\text{H}$) (AA'BB'XX'Y-System), 3,61 ppm (s, 2H), 3,16 ppm ($\text{H}_{X2}, 4\text{H}$), 5,15 ppm ($\text{H}_M, 1\text{H}$), 5,18 ppm ($\text{H}_N, 1\text{H}$), 5,92 ppm ($\text{H}_{A2}, 1\text{H}$) (AMNX₂-system), 7,20-7,35 ppm (m, 5H).

^{13}C -NMR-Spektrum: 139,7 (s), 134,7 (s), 128,4 (d), 127,9 (d), 126,4 (d), 117,1 (t), 58,7 (t), 55,1 (t), 51,8 (t), 46,9 (d), 25,6 (d).

5 Beispiel 6

1,88 ml einer 1 molaren Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydrofuran wurden zu einer Lösung von 0,5 g N,O-Acetals, das nach Beispiel 4 erhalten worden war, in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Lösung wurde 5 Stunden bei 60°C und
10 weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf ein Gemisch aus 20 g Eis, 40 ml Wasser (40 ml) und 1 ml 96 gew.-%iger Schwefelsäure gegossen. Dann wurden unter Eiskühlung 30 ml einer 3-molaren wäßrigen Kaliumhydroxidlösung hinzugefügt, die wäßrige Phase fünfmal mit je 25 ml Diethylether extrahiert und die Etherphase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels,
15 Kugelrohrdestillation des Rückstandes (130°C/1,3·10⁻³ mbar) und Kristallisieren des Destillats aus Pentan wurden 0,41 g eines Amins der Formel endo-(I) mit R¹ = R² = R³ = Benzyl mit einem Schmelzpunkt von 75°C erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 89 % der Theorie.

20 Beispiel 7

a) Eine Lösung von 0,5 ml Chlorameisensäurevinylester in 5 ml Chloroform wurde bei 50°C innerhalb von 15 Minuten zu einer Lösung von 1,95 g des Produktes aus Beispiel 5 in 80 Chloroform zugetropft. Das Gemisch wurde
25 1,5 Stunden bei 50°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im rotierenden Kugelrohr bei 140 bis 180°C/1,3·10⁻³ mbar destilliert. Das Destillat wurde viermal mit je 20 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Extrakte erneut destilliert, zuletzt bei 135°C/1,3·10⁻³ mbar. So wurden 0,93 g
30 eines Amins der Formel endo-(I) erhalten, bei dem R¹ = R² = Benzyl und R³ = COOCH=CH₂ standen. Das entsprach einer Ausbeute von 50 % der Theorie.

¹H-NMR-Spektrum: 1,70 ppm (H_X, H_Y, 2H), 2,09 ppm (H_Z, 1H), 3,39 ppm (H_A, 1H), 3,49 ppm (H_C, 1H), 3,51 ppm (H_B, 1H), 3,56 ppm (H_D, 1H) (ABCDXYZ-System), 3,60 ppm (s, 4H), 4,45 ppm (dd, 1H), 4,76 ppm (dd, 1H), 7,20-7,36 ppm (m, 1H).

5

¹³C-NMR-Spektrum: 150,9 (s), 142,4 (d), 137,2 (s), 129,4 (d), 128,1 (d), 127,0 (d), 94,7 (dd), 57,7 (t), 46,0 (t), 45,2 (t), 43,4 (d), 23,2 (d), 22,4 (d).

10 b) In analoger Weise wurden aus 0,5 g des Produktes aus Beispiel 5 und 0,18 ml Chlorameisensäuremethylester in einem Gemisch aus 15 ml Chloroform und 3 ml Pyridin ein Produkt der Formel endo-(I) erhalten, bei dem R¹ = R² = Benzyl und R³ = COOCH₃ standen. Die Ausbeute betrug 0,21 g, was 46 % der Theorie entsprach.

15 ¹H-NMR-Spektrum: 1,70 ppm (H_XH_Y, 2H), 2,09 ppm (H_Z, 1H), 3,37 ppm (H_A, 1H), 3,46 ppm (H_B, 1H), 3,52 ppm (H_C, 1H), 3,55 ppm (H_D, 1H) (ABCDXYZ-System), 3,61 ppm (s, 4H), 3,74 ppm (s, 3H), 7,22-7,34 ppm (m, 10 H).

20 ¹³C-NMR-Spektrum: 154,5 (s), 137,3 (s), 129,5 (d), 128,1 (d), 127,0 (d), 57,3 (t), 52,1 (q), 46,0 (t), 45,2 (t), 43,2 (d), 23,4 (d), 22,7 (d).

Beispiel 8

25 Eine Lösung von 0,93 g des Produktes, das gemäß Beispiel 7a) erhalten wurde, in 30 ml Chloroform wurde mit 7 ml 37 gew.-%iger wäßriger Salzsäure versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 20 ml Wasser hinzugefügt und das Chloroform im Vakuum entfernt. Die wäßrige Lösung wurde mit 20 ml Diethylether ausgeschüttelt und anschließend unter Eiskühlung mit 25 ml wäßriger, 30 5-molarer Kaliumhydroxidlösung versetzt. Aus der basischen Lösung wurde das Reaktionsprodukt in einer Kutscher-Steudel-Apparatur (siehe Römpp Chemie-Lexikon, 9. Auflage auf CD-ROM, Version 1.0 (1995)) 5 Tage lang mit 80 ml

Diethylether extrahiert. Die Kugelrohrdestillation des Extraktes bei $105^{\circ}\text{C}/1,3 \cdot 10^{-3}$ mbar und Kristallisation des Destillats aus Pentan gibt 0,55 g reines Produkt der Formel endo-(I) mit $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Benzyl}$ und $\text{R}^3 = \text{Wasserstoff}$. Das entsprach einer Ausbeute von 74 % der Theorie. Das Produkt wies einen Schmelzpunkt von 86°C auf.

^1H -NMR-Spektrum: 1,45 ppm (H_X , H_X , 2H), 1,98 ppm (H_Y , 1H), 2,52 ppm (H_A , H_A , 2H), 2,78 ppm (H_B , H_B , 2H) (AA'BB'XX'Y-System), 1,85 ppm (s, breit, 1H), 3,55 ppm (s, 4H), 7,22-7,35 ppm (m, 10 H).

^{13}C -NMR-Spektrum: 138,2 (s), 129,5 (d), 128,2 (d), 127,1 (d), 59,7 (t), 48,3 (t), 45,0 (d), 24,5 (d).

Beispiel 9

Ein Lösung von 0,21 ml Iodtrimethylsilan und 0,10 g des Produktes aus Beispiel 7b) in 5 ml Chloroform wurde 6,5 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wurden bei 20°C 2 ml einer konzentrierten methanolischen Chlorwasserstoff-Lösung zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren versetzte man mit einer Lösung von 0,65 g Natrium-methanolat in 20 ml Methanol. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum gefolgt von der Zugabe von 10 ml wäßriger 2-normaler Kalilauge ergab die freie Base, die durch fünfmalige Extraktion mit jeweils 20 ml Diethylether und Destillation im Kugelrohr bei $105^{\circ}\text{C}/1,3 \cdot 10^{-3}$ mbar in reiner Form erhalten wurde. Es resultieren 0,07 g eines Produktes der Formel endo-(I) mit $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Benzyl}$ und $\text{R}^3 = \text{Wasserstoff}$. Das entsprach einer Ausbeute von 85 % der Theorie.

Beispiel 10

Eine Lösung von 0,13 g des auch in Beispiel 9 eingesetzten Edukts in 14 ml Diethylether/Chloroform-Gemisch (1:1) wurde mit Chlorwasserstoff in das Ammoniumsalz übergeführt und dieses nach Verdampfen des Lösungsmittels isoliert. Eine Lösung des nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Ammoniumsalzes in

- 30 ml Methanol wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von 0,1 g Pd/C-Katalysator (10 % Pd) debenzyliert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Behandeln des Rückstands mit 0,65 g Natriumcarbonat und Destillation des Gemisches im Kugelrohr bei 150°C/1,3·10⁻³ mbar wurde das Diamin der Formel (V) mit R⁶ = COOCH₃ erhalten. Dieses wurde durch Sublimation bei 70°C/1,3·10⁻³ mbar gereinigt. Es wurden 0.04 g des Diamins mit einem Schmelzpunkt von 76°C erhalten. Das entsprach einer Ausbeute von 66 % der Theorie.
- ¹H-NMR-Spektrum: 1.60 ppm (H_X, H_Y, 2H), 2.48 ppm (H_Z, 1H), 3.46 ppm, 3.53 ppm (H_A/H_C, 2H), 3.56 ppm, 3.62 ppm (H_B/H_D, 2H), (ABCDXYZ-System), 3.68 ppm (s, 3H).
- ¹³C-NMR-Spektrum: 154.6 (s), 52.2 (q), 44.9 (t), 44.3 (t), 31.4 (d), 21.3 (d), 20.4 (d).

Beispiel 11

- Eine Lösung von 1,86 g des gemäß Beispiel 5b erhaltenen Produkts in 9 ml Dichlormethan wurde zu einem Gemisch von 0,16 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 3,49 g N,N'-Dimethylbarbitursäure gegeben und 5 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft. Dann wurden 40 ml gesättigte wäßrige Natriumcarbonat-Lösung zum Rückstand gegeben und das Gemisch dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit 35 ml einer 2-molaren wäßrigen Salzsäurelösung versetzt, der Ether verdampft und der Rückstand dreimal mit je 30 ml Ethylacetat gewaschen. Es hinterblieb reines Aminhydrochlorid. Nach Zugabe von 10,6 g Natriumcarbonat, fünfmaligem Extrahieren mit je 30 ml Diethylether und Destillieren des Extrakts im Kugelrohr bei 70°C/1,3·10⁻³ mbar wurde 0,9 g freie Base der Formel (V) mit R⁶ = Benzyl erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 69 % der Theorie.

¹H-NMR-Spektrum: 1,37 ppm (H_X, H_{X'}, 2H), 2,35 ppm (H_Y, 1H), 2,65 ppm (H_B, H_{B'}, 2H), 3,05 ppm (H_A, H_{A'}, 2H), (AA'BB'XX'Y-System), 1,92 ppm (s, breit, 2H), 3,59 ppm (s, 2H), 7,20-7,31 ppm (m, 5H).

5 ¹³C-NMR-Spektrum: 139,4 (s), 128,2 (d), 128,1 (d), 126,7 (d), 59,8 (t), 52,5 (t), 34,5 (d), 19,9 (d).

Beispiel 12

10 a) Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 0,7 g Natrium in 100 ml flüssigem Ammoniak wurden unter starkem Rühren auf einmal 2 g fein pulverisiertes 3-Benzyl-6-dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]bicyclohexan-6-carbonitril gegeben. Danach wurde das Kältebad entfernt und das Gemisch bis zum vollständigen Verdampfen des Ammoniaks weitergerührt. Der verbleibende
15 Rückstand wurde dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten Extrakte im Kugelrohr bei 190°C/7·10⁻³ mbar destilliert. Die Destillation ergab 1,76 g eines Diamins der Formel endo-(I) mit R¹ = R² = R³ = Benzyl als klares, schwach gelbes Öl, das nachfolgend kristallisierte. Die so erhaltene kristalline Substanz vom Schmelzpunkt von 72 bis 74°C entsprach
20 einer Ausbeute von 94 % der Theorie.

b) Auf analoge Weise wurden 2,0 g 6-endo-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril und 0,7 g Natrium in 100 ml flüssigem Ammoniak zu 6-endo-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan umgesetzt.
25 Das erhaltene Rohprodukt (1,61 g) wurde durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Es wurden 1,09 g einer Fraktion von 115 bis 150°C/7·10⁻³ mbar erhalten, die reines 6-endo-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan der Formel endo-(I) mit R¹ = R² = Benzyl und R³ = Wasserstoff darstellte. Dies entsprach einer Ausbeute von 60 % der Theorie.

30

c) Auf analoge Weise wurden 1,5 g 6-endo-Dibenzylamino-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril und 0,65 g Natrium in 60 ml flüssigem

Ammoniak zu 6-endo-Dibenzylamino-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (1,4 g) wurde durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Es wurden 0,96 g einer Fraktion von 130 bis 150°C/7·10⁻³ mbar erhalten, die reines 6-endo-Dibenzylamino-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan der Formel endo-(I) mit R¹ = R² = Benzyl und R³ = Methyl darstellte. Dies entsprach einer Ausbeute von 70 % der Theorie.

¹H-NMR-Spektrum: 1,80 ppm (H_X, H_X, 2H), 2,03 ppm (H_Y, 1H), 2,33 ppm (H_A, H_A, 2H), 3,02 ppm (H_B, H_B, 2H), (AA'BB'XX'Y-System), 2,34 ppm (s, 3H), 3,60 ppm (s, 4H), 7,25 - 7,36 ppm (m, 10H).

¹³C-NMR-Spektrum: 137,9 (s), 130,2 (d), 128,6 (d), 127,5 (d), 56,5 (t), 54,1 (t), 48,2 (d), 41,3 (q), 27,3 (d).

15 Beispiel 13

Ammoniak wurde bei -78°C in ein Gemisch aus 20 ml Ethylamin und 0,14 g Lithium geleitet. Nach der beginnenden Blaufärbung stoppte man den Zustrom des Ammoniaks und rührte bei dieser Temperatur bis zur vollständigen Auflösung des Lithiums. Dann wurde die Lösung auf 0°C erwärmt. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Ammoniaks wurden 40 ml Ethylamin und 1,0 g 6-endo-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril zugegeben. Ein Farbumschlag von rot nach gelb-grün zeigt das Ende der reduktiven Debenzylierung an. Anschließend wurde überschüssiges Lithium durch Zugabe von Ammoniumchlorid zerstört. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels, dreimaliger Extraktion des Rückstandes mit je 30 ml Diethylether und Destillation des Extraktes bei 100 bis 150°C/7·10⁻³ mbar im Kugelrohr wurden 0,70 g 6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan Diastereomergemisch erhalten. Dies entsprach einer Ausbeute von 75 % der Theorie. Es lag ein Gemisch von 80 % exo-Amin und 20 % endo-Amin vor. Aus den Etherextrakten ließen sich nach Verdampfen des Diethylethers und Kristallisation des Rückstandes aus Pentan 0,51 g des reinen exo-Diastereomeren der Formel exo-(I) mit R¹ = R² = Benzyl und R³ = Wasserstoff gewinnen. Das entsprach

einer Ausbeute von 56 % der Theorie. Die Verbindung zeigte einen Schmelzpunkt von 51 bis 53°C.

¹H-NMR-Spektrum: 1.31 ppm (H_X, H_{X'}, 2H), 1.55 ppm (H_Y, 1H), 2.79 ppm (H_B, H_{B'}, 2H), 2.88 ppm (H_A, H_{A'}, 2H) (AA'BB'XX'Y-System), 3.70 ppm (s, 4H), 7.20-7.35 ppm (m, 10H).

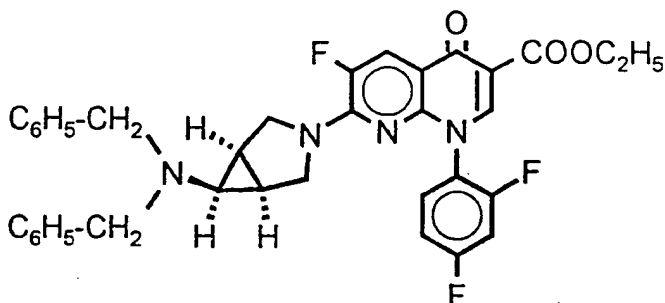
¹³C-NMR-Spektrum: 138,4 (s), 129,3 (d), 127,9 (d), 126,7 (d), 58,7 (t), 48,5 (t), 43,9 (d), 26,7 (d).

Beispiel 14

1 g 1-Benzyl-5-chlor-4-dibenzylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin wurde mit 1 g Natriumbortetrahydrid verrieben und mit einem Gemisch aus 20 ml Acetonitril und 2,5 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei 70°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit einem Gemisch aus 10 ml 18 %iger Salzsäure und 5 ml Acetonitril versetzt und 2 Stunden bei 60°C gerührt. Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum, Zugabe von 25 ml 4-molarer Kaliumhydroxidlösung und Extraktion mit 4 x 30 ml Ether ergab rohes Diamin, das nach Lösen in Pentan durch Destillation im Vakuum im Kugelrohr gereinigt wurde. Es wurden 0,5 g des gleichen Amins wie in Beispiel 5 erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 55 %.

Beispiel 15

7-(1 α ,5 α ,6 β -6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



5

896,5 mg 7-Chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 80 ml Acetonitril suspendiert, mit 9,5 ml Triethylamin und 632,5 mg 1 α ,5 α ,6 β -6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan versetzt und 5 Stunden auf 60°C erwärmt. Anschließend wurde bei 60°C/20 mbar eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1,3 g eines Rohproduktes, das chromatographisch an 100 g Kieselgel (Amicon, 60A 35-70 μ m) mit Dichlormethan/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt wurde.

15 Ausbeute: 1,24 g (79,5 % der Theorie), Schmelzpunkt 178-179°C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CF₃COOD): δ = 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,20 (m, 2H), 3,06 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,16-3,29 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,65-3,83 (m, 2H), 4,54 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,71 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,72-4,83 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45-7,73 (m, 11H), 8,31 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

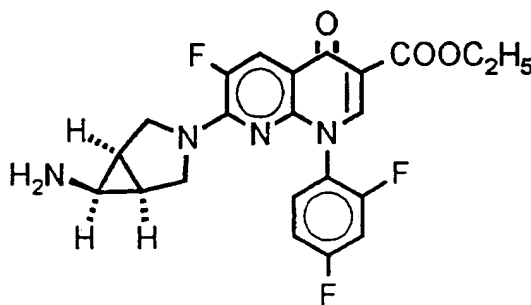
20

FAB-Massenspektrum: m/e 625([M+H]⁺).

Beispiel 16

7-(1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester

5



1,2 g 7-(1 α ,5 α ,6 β -6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in 200 ml Ethanol gelöst, mit 1 ml konzentrierter Salzsäure und 100 mg Palladium/Kohle (5 %) versetzt und während 20 Stunden unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Es fiel eine Suspension an, die zusammen mit dem Katalysator abfiltriert und in einer Mischung aus Dichlormethan/Methanol/17%igem Ammoniak (30:8:1) gelöst wurde. Es wurde vom ungelösten Kontakt abfiltriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol/17%igem Ammoniak (30:8:1) als Laufmittel an 40 g Kieselgel (Amicon, 60A 35-70 μ m) chromatographisch gereinigt. Die Hauptfraktion wurde eingeeengt und bei 60°C im Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 660 mg (77,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 216-218°C (unter Zersetzung).

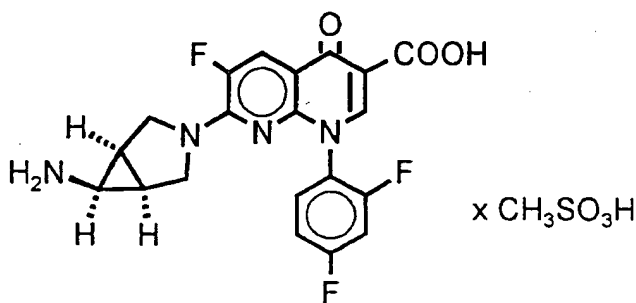
20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,07 (breit, 2H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66 (breit, 2H), 2,49 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,45-3,85 (breit, 4H), 4,38 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 8,04 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 8,36 ppm (s, 1 H).

25 FAB-Massenspektrum: m/e 445 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Beispiel 17

5 7-(1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-
di-hydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-Methansulfonat



400 mg 7-(1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wurden in einer Mischung aus 8 ml Wasser und 2,8 ml 70 %-iger Methansulfonsäurelösung während
 10 20 Stunden auf 70°C erhitzt. Man erhielt eine Suspension, die im Eisbad abgekühlt wurde. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 276 mg (59,8 % der Theorie),
 15 Schmelzpunkt: 244-247°C (unter Zersetzung).

¹H-NMR (500 MHz, CF₃COOD): δ = 2,38 (broad, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,7-4,8 (broad, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (broad, 3H), 8,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H).

20

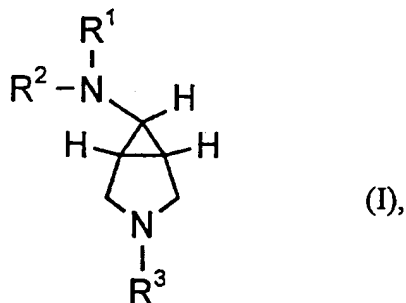
FAB/MS: m/e 417 ([M+H]⁺).

Die hergestellte Verbindung wies eine deutlich niedrigere Neurotoxizität auf als die entsprechende exo-6-Amino-Verbindung.

25

Patentansprüche

1. 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane der Formel



in der

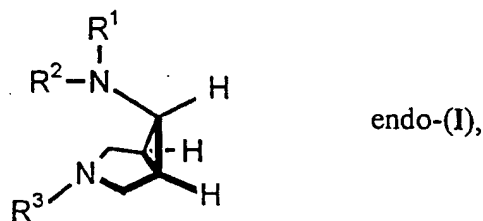
5

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_3 - C_4 -Alkenyl oder $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl und

10

R^3 für Wasserstoff, C_3 - C_4 -Alkenyl, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl stehen.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



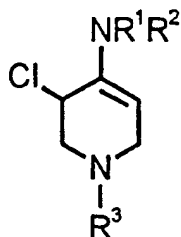
15

in der

R^1 und R^2 gleich sind und für C_3 - C_4 -Alkenyl oder $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 -

C_{10} -Aryl stehen und R^3 den gleichen Bedeutungsumfang wie R^1 und R^2 hat, jedoch von R^1 und R^2 verschieden sein kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Chlorenamin der Formel



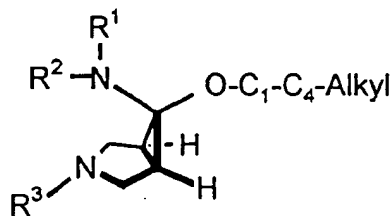
(II),

in der

R^1 und R^2 gleich sind und für C_3 - C_4 -Alkenyl oder $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl stehen und

R^3 den gleichen Bedeutungsumfang wie R^1 und R^2 hat, jedoch von R^1 und R^2 verschieden sein kann,

mit einem C_1 - C_4 -Alkylalkoholat umgesetzt, so ein N,O-Acetal der Formel (III) erhält,



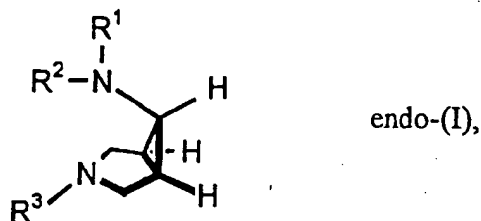
(III)

in der

R^1 , R^2 und R^3 die bei Formel (II) angegebene Bedeutung haben,

und dieses nachfolgend mit einem Hydridübertragungsmittel behandelt.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



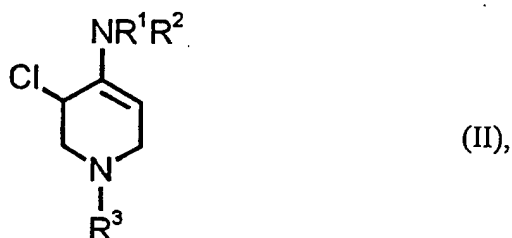
in der

5 R^1 und R^2 gleich sind und für Ar-CH(R')- mit $R' = \text{Wasserstoff oder } C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$ und $\text{Ar} = \text{gegebenfalls substituiertem } C_6\text{-}C_{10}\text{-Aryl}$ stehen und

R^3 den gleichen Bedeutungsumfang wie R^1 und R^2 hat, jedoch von R^1 und R^2 verschieden sein kann,

10

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Chlorenamin der Formel



in der

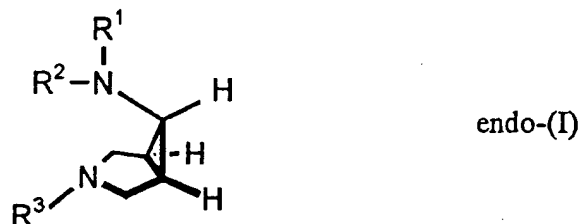
15 R^1 und R^2 gleich sind und für Ar-CH(R')- mit $R' = \text{Wasserstoff oder } C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl}$ und $\text{Ar} = \text{gegebenfalls substituiertem } C_6\text{-}C_{10}\text{-Aryl}$ stehen und

R^3 den gleichen Bedeutungsumfang wie R^1 und R^2 hat, jedoch von R^1 und R^2 verschieden sein kann,

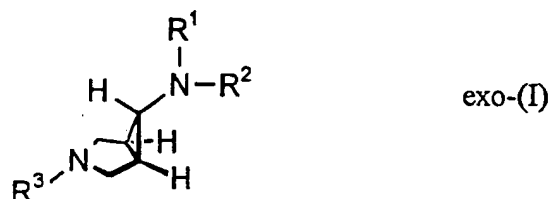
20

direkt mit einem Hydridüberträger umgesetzt, das entstandene Primärprodukt einer sauren Hydrolyse unterwirft und das Amin durch Lauge freisetzt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



und



5 in der

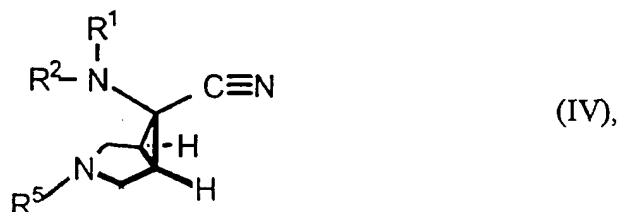
R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_3 - C_4 -Alkenyl oder $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl und

10

R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl stehen,

15

dadurch gekennzeichnet, daß man ein bicyclisches Nitril der Formel



in der

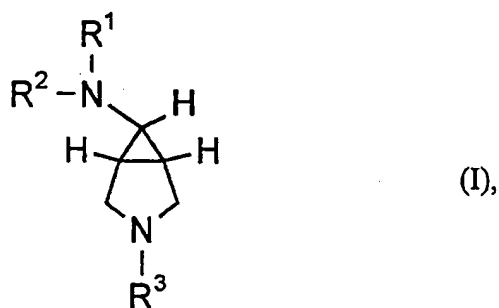
20

R^1 und R^2 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und

R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl, C_6 - C_{10} -Ar- C_1 - C_4 -Alkyl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl steht,

5 mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak, gegebenenfalls im Gemisch mit einem Mono- oder Dialkylamin umgesetzt.

5. Verfahren zur Modifizierung der neuen Amine der Formel



10 in der

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für C_3 - C_4 -Alkenyl oder Ar-CH(R')- mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und Ar = gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl und

15

R^3 für Wasserstoff, C_3 - C_4 -Alkenyl, Ar-CH(R')- mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und Ar = gegebenenfalls substituiertem C_6 - C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1$ - C_4 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl stehen,

20 durch Abspaltung eines oder mehrerer der Reste R^1 , R^2 und R^3 .

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Amine der Formel (I)

25 in der

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6-C_{10} -Aryl und

- 5 R^3 für Wasserstoff, $Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6-C_{10} -Aryl oder $COOR^4$ mit $R^4 = C_1-C_4$ -Alkyl stehen,

einer hydrierenden Behandlung unterwirft.

- 10 7 Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Aminen der Formel (I) mit $R^3 =$ Wasserstoff ein Amin der Formel (I) mit dem Rest $R^3 = Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6-C_{10} -Aryl mit einem Chlorameisensäurevinylester umsetzt und das so erhaltene Urethan sauer verseift.

- 15 8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Aminen der Formel (I) mit $R^3 =$ Wasserstoff ein Amin der Formel (I) mit dem Rest $R^3 = Ar-CH(R')$ - mit $R' =$ Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und $Ar =$ gegebenenfalls substituiertem C_6-C_{10} -Aryl mit einem Chlorameisensäurealkylester umsetzt und das so erhaltene Urethan mit Halogentrialkylsilan spaltet.
- 20

- 9 Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Amine der Formel (I), in denen R^1 , R^2 und R^3 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben kann und bei denen jedoch mindestens einer der Reste für C_3-C_4 -Alkenyl steht, mit einem Tetrakis(triarylphosphin)palladium und einer CH_3 -Säure behandelt.
- 25

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) des Anspruchs 1 zur Herstellung von Chinolon- und Naphthyridincarbonsäure-Derivaten.

11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung von 7-(6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure und deren Salze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 98/04542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/52 A61K31/47 C07D471/04 //(C07D471/04,221:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 413 455 A (PFIZER INC.) 20 February 1991 cited in the application see claims; examples F5,L4,M, ---	1,10
A	WO 93 18001 A (PFIZER INC.) 16 September 1993 cited in the application * COMPOUND VII " ---	1,10
A	US 5 475 116 A (KATHERINE E. BRIGHTY ET AL.) 12 December 1995 see column 2 ---	1,10
P,X	DE 196 47 615 A (BAYER AG) 20 May 1998 see example 1 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 1998

Date of mailing of the international search report

30/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/EP 98/04542

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	ELMAR VILSMAIER, TORSTEN GOERZ: "Diastereoselective Synthesen of N-Protected Derivatives of 1alpha,5alpha,6beta-6-Amino-3-azabicyclo(3 .1.0)hexane; a Route to Trovafloxacin 6beta-Diastereomer" SYNTHESIS., - May 1998 pages 739-744, XP002081308 STUTTGART DE * THE WHOLE DOCUMENT * ---	1,4,10, 11
P,X	ELMAR VILSMAIER ET AL.: "Reductive decyanation of N-protected 6-Amino-3-azabicyclo(3.1.0)hexanecarbonitr iles" TETRAHEDRON., vol. 54, no. 23, - 4 June 1998 pages 6403-6414, XP002081309 OXFORD GB * THE WHOLE DOCUMENT * -----	1,4,10, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 413455 A	20-02-1991	WO 9102526 A	07-03-1991
		AT 124040 T	15-07-1995
		AU 623801 B	21-05-1992
		AU 6104290 A	21-02-1991
		CA 2023217 A,C	17-02-1991
		CA 2127561 A	17-02-1991
		CN 1049501 A,B	27-02-1991
		CZ 9004027 A	17-04-1996
		DD 298399 A	20-02-1992
		DE 69020262 D	27-07-1995
		DE 69020262 T	26-10-1995
		DK 413455 T	14-08-1995
		EG 19251 A	29-09-1994
		ES 2074131 T	01-09-1995
		FI 964520 A	11-11-1996
		IE 66202 B	13-12-1995
		IL 95331 A	31-07-1995
		JP 7149758 A	13-06-1995
		JP 8019099 B	28-02-1996
		JP 1975517 C	27-09-1995
		JP 3086875 A	11-04-1991
		JP 7002734 B	18-01-1995
		NO 300214 B	28-04-1997
		PL 166381 B	31-05-1995
		PT 94998 A,B	18-04-1991
		RU 2049777 C	10-12-1995
		US 5266569 A	30-11-1993
		US 5164402 A	17-11-1992
		US 5229396 A	20-07-1993
WO 9318001 A	16-09-1993	US 5256791 A	26-10-1993
		AT 156480 T	15-08-1997
		AU 667872 B	18-04-1996
		CA 2131160 A,C	16-09-1993
		CN 1076440 A,B	22-09-1993
		DE 69312913 D	11-09-1997
		DE 69312913 T	20-11-1997
		DK 629189 T	08-12-1997
		EP 0629189 A	21-12-1994
		ES 2105217 T	16-10-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9318001 A		FI 944013 A	01-09-1994
		GR 3024789 T	30-01-1998
		HU 70497 A	30-10-1995
		IL 104818 A	30-09-1997
		JP 2564247 B	18-12-1996
		JP 7500349 T	12-01-1995
		MX 9301138 A	31-01-1994
		NO 943243 A	01-09-1994
		NZ 246768 A	26-09-1995
		US 5298629 A	29-03-1994
		ZA 9301428 A	01-09-1994
<hr/>			
US 5475116 A	12-12-1995	NONE	
<hr/>			
DE 19647615 A	20-05-1998	AU 5317398 A	10-06-1998
		WO 9822425 A	28-05-1998
<hr/>			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/52 A61K31/47 C07D471/04 //(C07D471/04,221:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 413 455 A (PFIZER INC.) 20. Februar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele F5,L4,M, ---	1,10
A	WO 93 18001 A (PFIZER INC.) 16. September 1993 in der Anmeldung erwähnt * Verbindung VII " ---	1,10
A	US 5 475 116 A (KATHERINE E. BRIGHTY ET AL.) 12. Dezember 1995 siehe Spalte 2 ---	1,10
P,X	DE 196 47 615 A (BAYER AG) 20. Mai 1998 siehe Beispiel 1 ---	1
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/10/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	ELMAR VILSMAIER, TORSTEN GOERZ: "Diastereoselective Synthesen of N-Protected Derivatives of 1alpha,5alpha,6beta-6-Amino-3-azabicyclo(3 .1.0)hexane; a Route to Trovafloxacin 6beta-Diastereomer" SYNTHESIS., - Mai 1998 Seiten 739-744, XP002081308 STUTT GART DE * das ganze Dokument * ---	1,4,10, 11
P,X	ELMAR VILSMAIER ET AL.: "Reductive decyanation of N-protected 6-Amino-3-azabicyclo(3.1.0)hexanecarbonitr iles" TETRAHEDRON., Bd. 54, Nr. 23, - 4. Juni 1998 Seiten 6403-6414, XP002081309 OXFORD GB * das ganze Dokument * -----	1,4,10, 11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen

PCT/EP 98/04542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 413455 A	20-02-1991	WO 9102526 A	07-03-1991
		AT 124040 T	15-07-1995
		AU 623801 B	21-05-1992
		AU 6104290 A	21-02-1991
		CA 2023217 A,C	17-02-1991
		CA 2127561 A	17-02-1991
		CN 1049501 A,B	27-02-1991
		CZ 9004027 A	17-04-1996
		DD 298399 A	20-02-1992
		DE 69020262 D	27-07-1995
		DE 69020262 T	26-10-1995
		DK 413455 T	14-08-1995
		EG 19251 A	29-09-1994
		ES 2074131 T	01-09-1995
		FI 964520 A	11-11-1996
		IE 66202 B	13-12-1995
		IL 95331 A	31-07-1995
		JP 7149758 A	13-06-1995
		JP 8019099 B	28-02-1996
		JP 1975517 C	27-09-1995
		JP 3086875 A	11-04-1991
		JP 7002734 B	18-01-1995
		NO 300214 B	28-04-1997
		PL 166381 B	31-05-1995
		PT 94998 A,B	18-04-1991
		RU 2049777 C	10-12-1995
		US 5266569 A	30-11-1993
		US 5164402 A	17-11-1992
		US 5229396 A	20-07-1993
WO 9318001 A	16-09-1993	US 5256791 A	26-10-1993
		AT 156480 T	15-08-1997
		AU 667872 B	18-04-1996
		CA 2131160 A,C	16-09-1993
		CN 1076440 A,B	22-09-1993
		DE 69312913 D	11-09-1997
		DE 69312913 T	20-11-1997
		DK 629189 T	08-12-1997
		EP 0629189 A	21-12-1994
		ES 2105217 T	16-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: alles Aktenzeichen

PCT/EP 98/04542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9318001 A		FI 944013 A	01-09-1994
		GR 3024789 T	30-01-1998
		HU 70497 A	30-10-1995
		IL 104818 A	30-09-1997
		JP 2564247 B	18-12-1996
		JP 7500349 T	12-01-1995
		MX 9301138 A	31-01-1994
		NO 943243 A	01-09-1994
		NZ 246768 A	26-09-1995
		US 5298629 A	29-03-1994
		ZA 9301428 A	01-09-1994
US 5475116 A	12-12-1995	KEINE	
DE 19647615 A	20-05-1998	AU 5317398 A	10-06-1998
		WO 9822425 A	28-05-1998